

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

THÈSE

N°

242

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

COSTES Hervé

né le 27 octobre 1932 à HANOI (Tonkin)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA NIALAMIDE
EN PRATIQUE MEDICALE COURANTE

Président : Monsieur L. de GENNES, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS.

ANNEE 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

COSTES Hervé

né le 27 octobre 1932 à HANOI (Tonkin)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA NIALAMIDE
EN PRATIQUE MEDICALE COURANTE

Président : Monsieur L. de GENNES, Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Jean VERNE

2^e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2^e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

NM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Pitié
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Tenon
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut
	Broussais
	Cochin
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Lariboisière
	Pitié
	Saint-Antoine
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DEROT (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales	GARCIN (R.)
	Baudelocque
	Foch (Suresnes)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MERGER (R.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	VARANGOT (J.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	RENARD (G.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	LELONG (M.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MARIE (J.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	BERNARD (E.)
Clinique stomatologique (Pitié)	MICHAUX (L.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	DECHAUME (M.)
Clinique toxicologique	ROUX (M.)
Clinique traumatologique	LEMAIRE (A.)
Sémiologie médicale	GAULTIER (M.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	PADOVANI (P.)
Clinique urologique (Necker)	DOMART (A.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	POILLEUX (F.)
	COUVELAIRE (R.)
	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES — AGRÉGÉS

MM.

MM.

Anatomie	GABROL (G.) COUINAUD (G.) GILLOT (G.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (M ^{me} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSET (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAILLIEU El. m. conf. BOURILLON (R.) GARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUM (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	GIVATTE (J.) DUPERRAT (E.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUNAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-MURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRÉ (E.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) QUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (G.)
Neuro-chirurgie	PERTUISSET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) TROYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALSUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARGAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (G.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-D'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LEPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRIGAIKE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (G.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFRONM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERGO (G.) MANDE (R.) MOZZICHIANI (P.) POLONOVSKI (G.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo ptisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	GERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

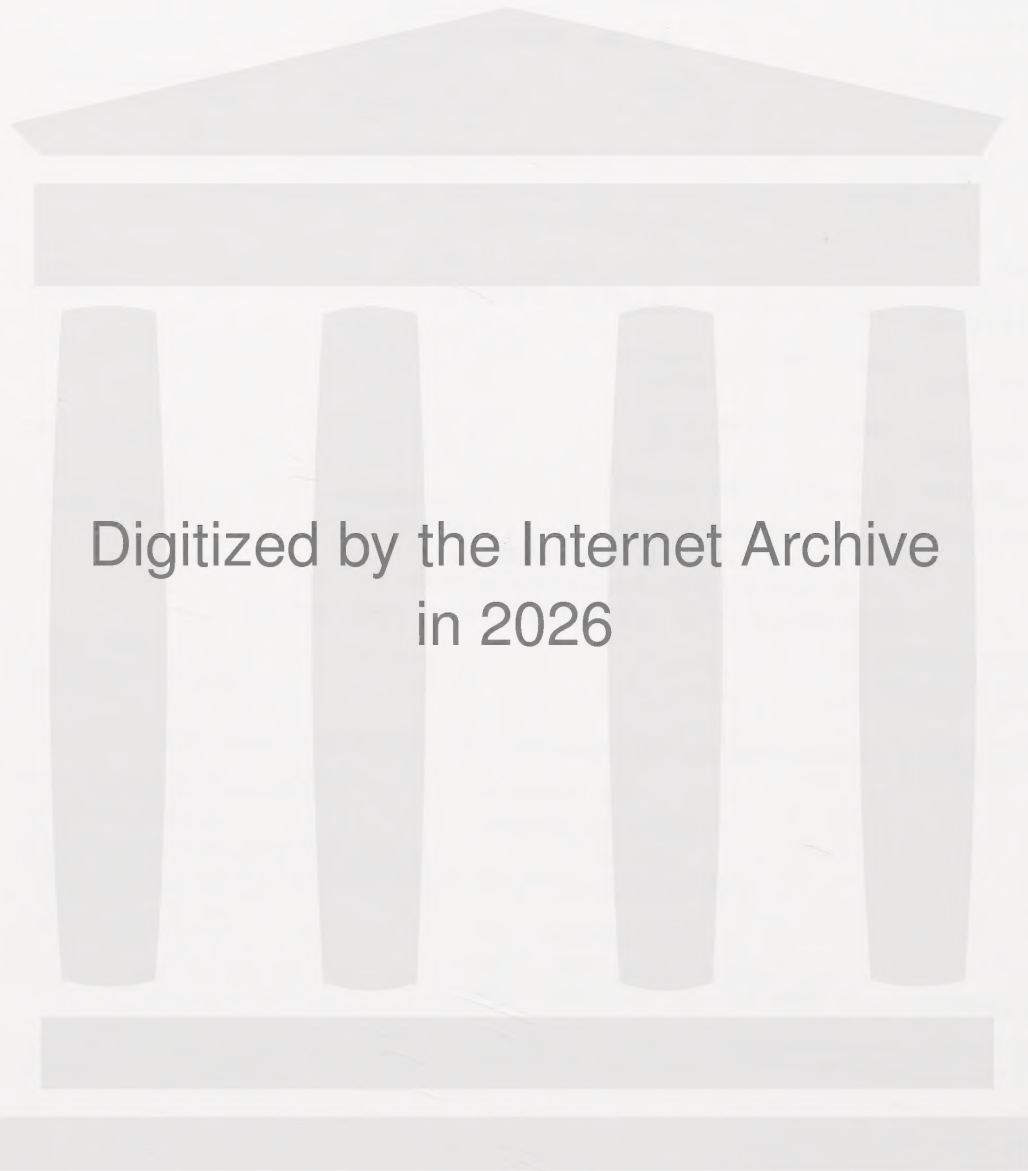
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibl'othécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma mère ,

A mon frère ,

A ma femme .



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152014_0031

A Monsieur le Professeur L. de GENNES

Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur de clinique médicale,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse,

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de ma très respectueuse
gratitude.

A mes Maîtres de l'Hôpital d'Orléans,

en témoignage de reconnaissance.

A mes Collègues de l'Internat,

Meis et Amicis .

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA NIALAMIDE
EN PRATIQUE MEDICALE COURANTE

- Va filllozez, din livirit
Peleac'h 'ma 'nn droug zamantit ?
- Kreiz tre va c'hof ha va mamm c'haloun,
Ema va droug, va mamm baeroun.
- "- Dites, ma filleule, où avez-vous mal ?
- C'est entre mon coeur et mon ventre
que j'ai mal, ma marraine."

(N.-D. du FOLGOAT)

I N T R O D U C T I O N

La NIALAMIDE est un inhibiteur de la monoamino-oxydase (M.A.O.) .
La M.A.O. est un système enzymatique qui intervient dans le catabolisme des catécholamines, (au stade Noradrénaline-adrénaline), et dans celui de la Sérotonine.

La Nialamide provoque donc, dans les tissus de l'organisme, l'accumulation d'adrénaline, de noradrénaline et de sérotonine qui sont des substances psycho-analeptiques. Mais l'utilisation des inhibiteurs de la mono-amino-oxydase, en thérapeutique, a révélé que leur activité débordait le cadre des affections psychiatriques qu'on leur avait d'abord assigné et s'étendait à des domaines plus divers de la pathologie.

Nous nous proposons, dans les pages qui suivent, de présenter les résultats que l'on peut observer après traitement par la Nialamide dans quelques affections médicales courantes.

* * *

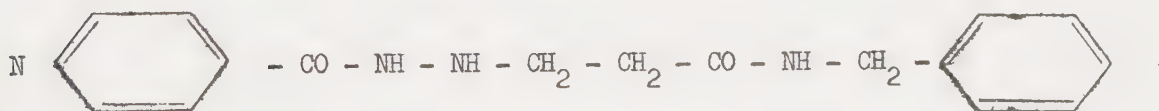
GENERALITES

L'introduction de l'isoniazide en thérapeutique anti-tuberculeuse révéla, en plus de son activité sur le bacille de KOCH, une action euphorisante indiscutable. Peu après on arriva à synthétiser des corps de formules chimiques voisines qui, sans avoir d'utilité dans le traitement de la maladie tuberculeuse, se révélaient être douées de propriétés stimulantes vis-à-vis du système nerveux central.

La NIALAMIDE est un de ces corps (1) .

C'est en effet une (benzylcarbamoyl éthyl) hydrazide de l'acide isonicotinique. Sa constitution chimique répond à la formule :

Pyridinyl-I phényl-8 dioxo-1,6 triaza-2,3,7 octane :



C'est une poudre blanche, de saveur un peu amère, très peu soluble dans l'eau mais soluble dans une solution d'acide chlorhydrique normale.

(1) - La Nialamide est commercialisée sous forme de comprimés sécables dosés à 25 mg et 100 mg .

LES DIVERSES ACTIONS DE LA NIALAMIDE

1 - ACTION SUR LA M.A.O.

Tous les dérivés de l'hydrazine possèdent en commun le pouvoir d'inhiber la M.A.O. in vitro et in vivo.

a) - In vitro (d'après les travaux de K.F. FINGER)

On détermine l'influence de solutions de Nialamide à diverses concentrations sur l'activité enzymatique de la monoamino-oxydase d'un broyat de cerveau de lapin.

Le substrat utilisé est la sérotonine.

Les résultats sont consignés sur le tableau ci-après :

Nialamide en molécule/litre	Sérotonine métabolisée en mcg/30 minutes	% d'inhibition
1×10^{-3}	0	100
5×10^{-4}	0	100
1×10^{-4}	2	94
5×10^{-5}	14	56
1×10^{-5}	29	10
0	32	-

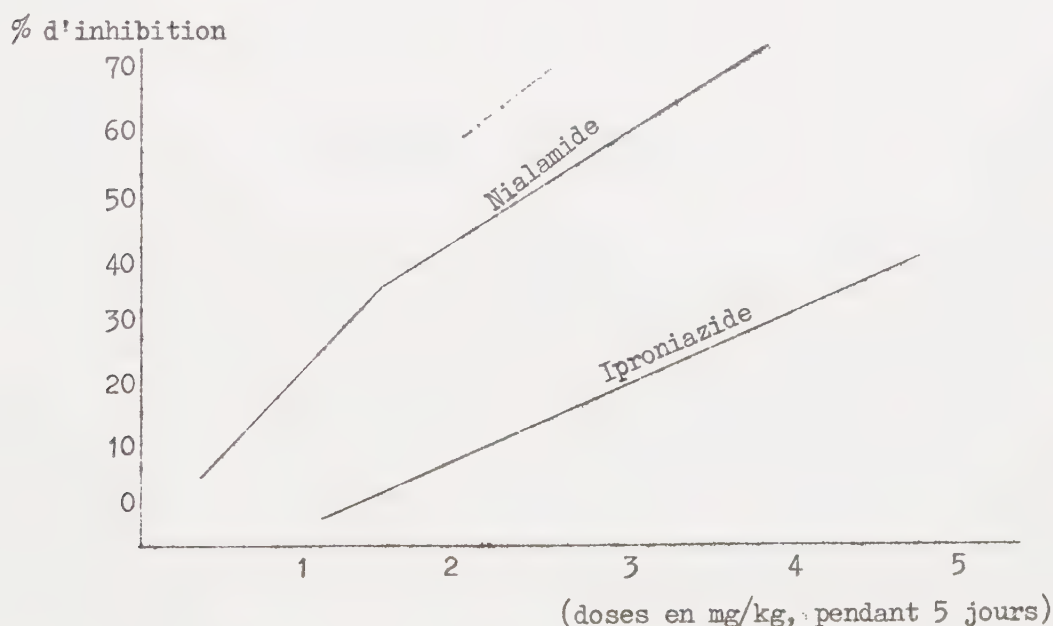
b) - In vivo (d'après les travaux de Schneider et coll.)

Le degré d'inhibition de la monoamino-oxydase varie selon l'organe envisagé.

Nous citerons une étude ayant porté sur les tissus cérébraux du chien. On détermine le pourcentage d'inhibition de l'activité de la M.A.O. du cerveau de chiens traités par la Nialamide ou l'Iproniazide. Pour cela, les animaux ont été traités pendant 5 jours par voie orale, par les deux drogues, aux doses suivantes :

Nialamide	0,5	1	2	4 mg / kg / jour
Iproniazide	1	2	4	5 mg / kg / jour

Les animaux furent sacrifiés et on utilisa la sérotonine comme substrat pour déterminer le pourcentage d'inhibition de l'activité de la monoamino-oxydase. Le tableau ci-après objective les résultats obtenus :



2 - ACTION ANTI-DEPRESSIVE

L'action anti-dépressive de la Nialamide a été surtout étudiée sur le phénomène de la dépression causée par la réserpine chez la souris. La Nialamide fut injectée en s/c à des lots de 10 souris d'un même élevage.

Lot n° 1 2 mg/kg
 Lot n° 2 5 mg/kg
 Lot n° 3 10 mg/kg
 Lot n° 4 20 mg/kg .

Les résultats sont groupés dans le tableau suivant :

	2 heures après injection de réserpine.	6 heures après injection de réserpine.	24 heures après injection de réserpine
Souris témoins réserpine 5 mg/kg	sans mouvement yeux fermés	même état	une souris inerte pas de mouvement
Lot n° 1 Nialamide, 2 mg/kg	même aspect que les témoins	souris assez stuporeuses.	2 souris réagissent au toucher.
Lot n° 2 Nialamide, 5 mg/kg	toujours sans mouvement	réactions agressives au toucher	commencent à se déplacer.
Lot n° 3 Nialamide, 10 mg/kg.	quelques mouve- ments spontanés	assez vivaces agressives	presque normales
Lot n° 4 Nialamide, 20 mg/kg.	assez vivaces	presque normales	bien vivaces

Tous les lots de souris ont reçu, 18 heures après l'injection de Nialamide, une dose de 5 mg/kg de réserpine.

On peut conclure que l'action nette vis-à-vis des effets inhibiteurs provoqués par la réserpine sur le système nerveux central apparaît pour une dose de 5 mg/kg, et est beaucoup plus nette pour une dose de 20 mg/kg .

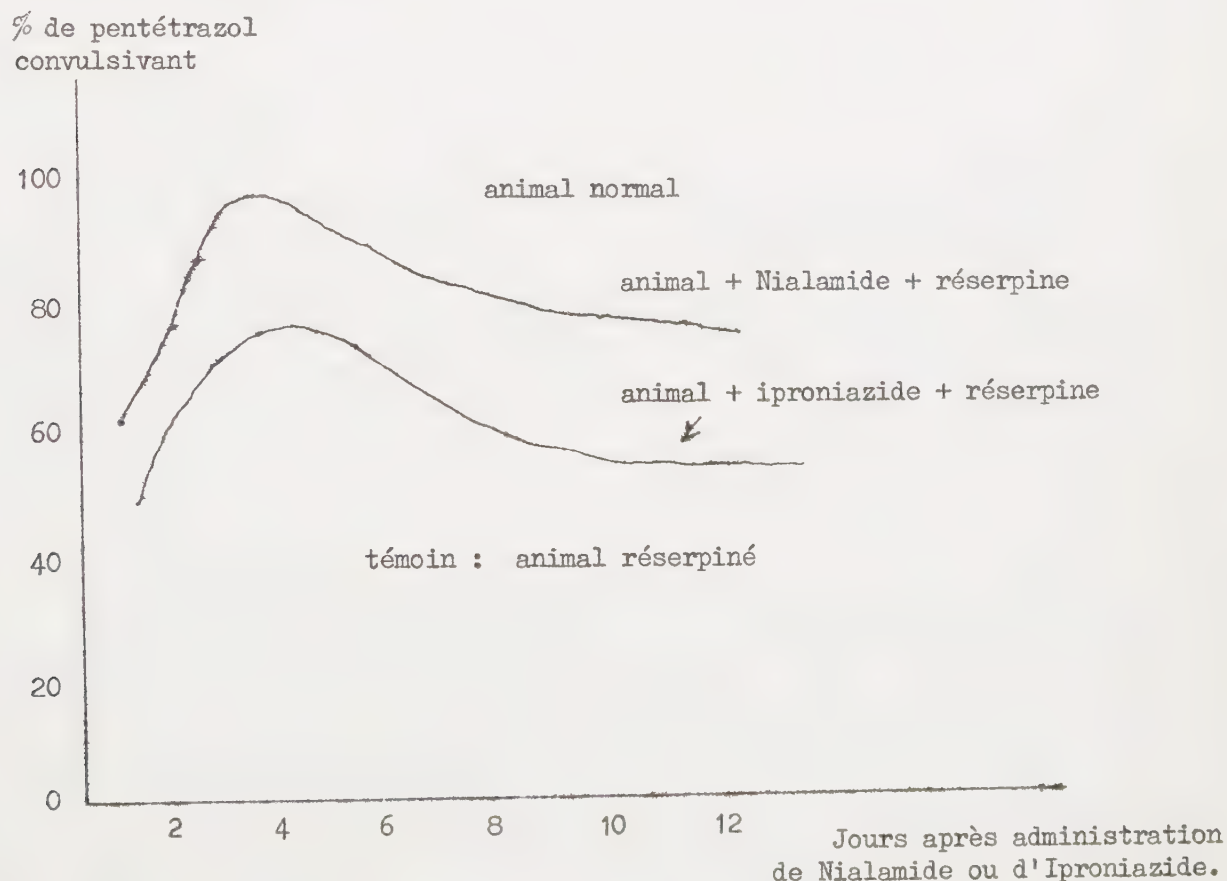
3 - ACTION SUR LES TROUBLES ISCHEMIQUES

Elle a été mise en évidence à l'aide d'une expérimentation simple et habile, réalisée par FABRE, MARSCHALL, LIENDHEIMER et BEN MICHEL, qui en ont rapporté les conclusions au symposium de Lucerne, en 1961.

Vingt volontaires, âgés de 20 à 40 ans, subissent une série d'épreuves ergographiques. Dix sont mis au Nialamide, dix forment le lot-témoin. L'ischémie est réalisée à l'aide d'un brassard manométrique gonflé à 200 mm de Hg.

Dans ces conditions, les expérimentateurs ont réalisé une série d'épreuves s'étendant sur une dizaine de jours. Ils ont pu mettre en évidence une augmentation de 47 % des performances chez les sujets ayant ingéré de la Nialamide.

4 - ACTION ANTICONVULSIVANTE



On sait que l'injection de pentétraazol est suivie, chez la souris, de crises convulsives.

L'injection, trois heures auparavant, de réserpine permet d'obtenir des crises convulsives avec une dose de pentétraazol égale à 37 % de la dose convulsivante chez la souris témoin non résérpinée.

On a déterminé ce pourcentage en faisant apparaître des crises convulsives chez des souris ayant reçu préalablement une injection de 5 mg/kg de réserpine, après injection de Nialamide et d'Iproniazide (Travaux de ROWE) : les résultats en sont consignés dans le tableau qui précède.

5 - ACTION SUR LE COMPORTEMENT GENERAL

Elle a été étudiée sur différents animaux, et en particulier sur le rat, le chien et le chat.

a) Chez le rat

Un lot de 5 rats reçoit une injection intrapéritonéale de Nialamide, à la dose de 20 mg/kg .

Un lot témoin de 5 rats reçoit un égal volume de solvant. 18 heures après, les animaux sont placés dans des cages à motricité. Pendant les quinze heures que dura l'observation, aucune différence entre les deux lots n'a pu être enregistrée.

b) Chez le chien

On a administré à des chiens, par voie orale, des doses uniques de Nialamide, allant jusqu'à 100 mg/kg .

24 heures plus tard, on n'observa que de légers signes d'excitation chez les animaux ayant ingéré les doses les plus élevées.

c) Chez le chat

L'absorption de 20 mg/kg de Nialamide par la voie orale ne produit aucun

effet apparent dans les jours qui suivent l'administration de la drogue.

EN CONCLUSION : On n'observe aucune action sur le comportement général de l'animal normal, après traitement, même à dose élevée, par la Nialamide.

6 - ACTION CARDIO-VASCULAIRE

Il faut distinguer l'action sur la tension artérielle, et l'action sur le débit coronaire :

a) Sur la tension artérielle

L'hypotension orthostatique est un effet secondaire classique des inhibiteurs de la M.A.O.

Cependant, cette action hypotensive est nettement moins marquée avec la Nialamide. ZBINDEN classe ainsi les effets hypotenseurs des principaux inhibiteurs de la M.A.O. :

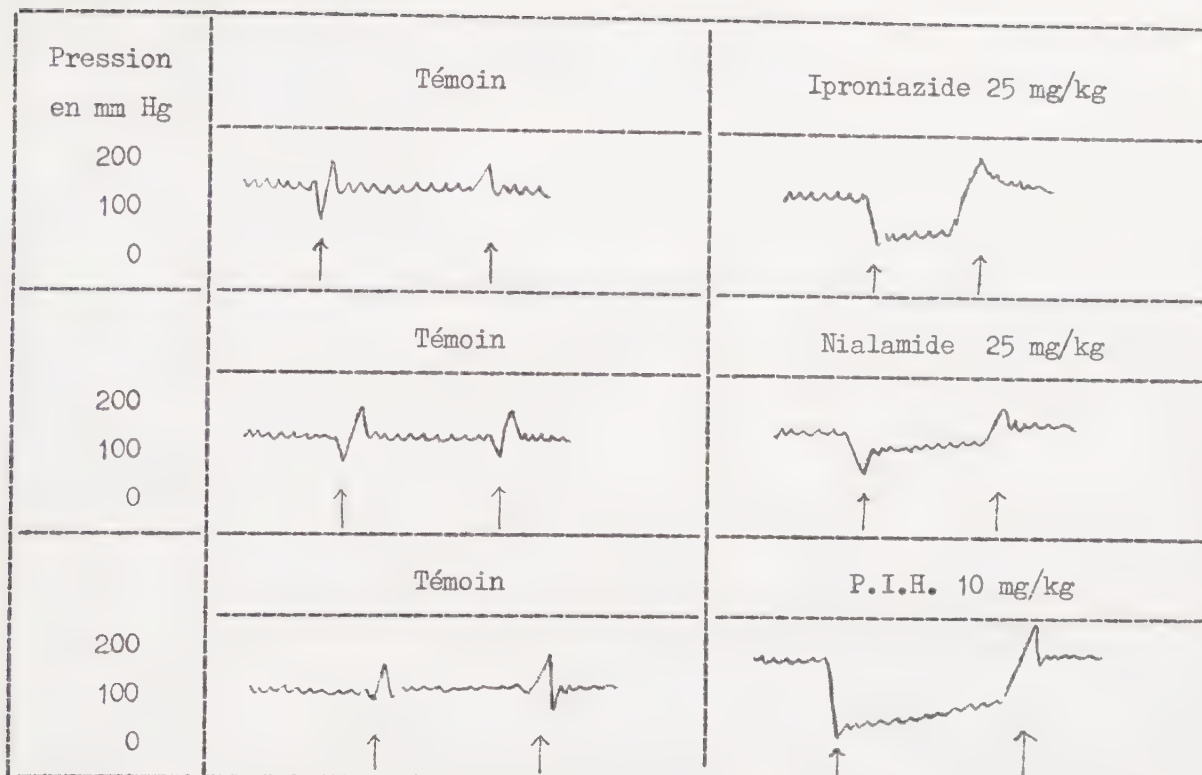
	Posologie moyenne	Effets hypotenseurs
Iproniazide	75 mg	++
Phéniprazine	7 à 12 mg	+++
Nialamide	75 mg	+

L'expérimentation a porté sur le chat anesthésié, animal très sensible à ce test.

La première flèche (voir tableau qui fait suite), indique la mise en position verticale du corps de l'animal.

La seconde flèche indique le retour à l'horizontale.

.....



b) Action sur le débit coronaire

Cette action a été étudiée sur le chien chloralosé ; l'étude a porté sur le débit coronaire lui-même, la saturation en O_2 du sang veineux coronaire et la consommation d'oxygène myocardique.

Voici les conclusions de M. le Pr. MERCIER, de Marseille, qui réalisa cette expérimentation.

"La dose de 20 mg/kg produit une vaso-dilatation coronaire intense et durable, avec forte augmentation de la teneur en oxygène du sang veineux coronaire. Cette dose entraîne une hypotension sensible. Ces résultats permettent d'envisager l'utilisation de la Nialamide dans les traitements de l'angor."

7 - AUTRES ACTIONS PHYSIOLOGIQUES

a) Sur le rein

Au cours des différentes expérimentations, on n'a jamais constaté une in-

fluence quelconque sur le débit urinaire et sur l'excrétion des ions chlore, sodium et potassium.

b) Sur la nutrition

La Nialamide n'eut aucune influence sur la consommation en nourriture des animaux soumis à ce produit.

8 - ETUDE DE LA TOXICITE

a) Toxicité aiguë

	D.L. 50 voie orale	D.L. 50 voie intra-péritonéale
Rats	1 700 mg/kg	760 mg/kg
Souris	1 000 mg/kg	742 mg/kg

b) Toxicité subaiguë et chronique

Elle a été étudiée chez le singe, le chien et le rat.

- Chez le singe, l'administration pendant trois mois de Nialamide à la dose de 100 mg/kg/jour ne produit aucun trouble pathologique cliniquement décelable. Aux autopsies, aucune anomalie anatomique ou histologique n'a été constatée.

- Chez le chien, à des doses de 60 mg/kg/jour, on ne détermine aucun signe de toxicité hépatique, rénale ou vasculaire après des traitements de six mois.

- Chez le rat, des doses de 300 mg/kg pendant un an, n'ont provoqué qu'un ralentissement de la croissance.

Les conclusions de l'étude pharmacologique de la Nialamide révèlent que ce produit est un inhibiteur de la monoamino-oxydase particulièrement bien toléré, et par conséquent, susceptible d'applications thérapeutiques étendues.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES DE LA NIALAMIDE

Cette étude a été faite dans plusieurs services de l'Hôpital d'Orléans.
La Nialamide a été prescrite dans les cas suivants :

- 1) Les douleurs coronariennes ;
- 2) Les douleurs ischémiques des membres inférieurs ;
- 3) Son action dans la Maladie de Parkinson ;
- 4) Les douleurs des cancéreux ;
- 5) Son action psycho-analeptique ;
- 6) Son action sur les séquelles des traumatismes crâniens.

* * *

I

LA NIALAMIDE DANS LES DOULEURS CORONARIENNES

Obs. n° 1 GUI... Ernest 74 ans .

Ce malade a subi plusieurs hospitalisations depuis février 1961, où on lui avait trouvé à l'E.C.G. un bloc de branche gauche complet par athéro-sclérose vraisemblable. Le 27 mars 1962, on commence un traitement à six comprimés de Nialamide, 25 mg par jour.

Sa T.A. était à 17/12. Le patient voit ses douleurs plus espacées et moins intenses à partir du 10 avril. Sa T.A. est alors de 16/10. La dose de Nialamide est alors diminuée : 3 comprimés par jour.

Le malade sort du service le 21 avril, et garde depuis la même posologie. Il est venu nous voir le 14 septembre, content de son traitement. Sa T.A. était à 18/11.

Obs. n° 2 REN... Kléber 52 ans .

Entré dans le service le 30 mars 1962. Il venait de présenter, dans les 10 jours précédant l'hospitalisation, trois crises d'angor d'effort typiques. Son E.C.G. fait à l'entrée, est normal. En raison de sa T.A. faible, $9 \frac{1}{2} / 6$, on débute le traitement à une dose faible : 3 comprimés de Nialamide à 25 mg par jour.

Il quitte le service le 9 avril, sans avoir présenté d'autre crise. Il a repris son métier de maçon et il est venu depuis se faire contrôler régulièrement une fois tous les deux mois. Il n'a jamais plus souffert. Sa dernière T.A. était à 10/6.

Obs. n° 3 - OLI... Alexis 73 ans

Admis dans le service le 23 mars 1962 pour moelena de moyenne abondance. La cause en est une colite diverticulaire. Comme ce patient se plaint de plus de douleurs angineuses d'effort et de decubitus depuis cinq ans environ, nous pratiquons un E.C.G. qui montre un infarctus postérieur ancien (Q_3 -QVf). D'autre part, son bilan hépatique révèle un taux de prothrombine à 71 %, un Hanger +, un Gros à 1,7. Ce malade ne pouvait recevoir de traitement anticoagulant vu son état intestinal. Sa T.A. était de 17/10. Nous l'avons mis à 4 comprimés de Nialamide à 25 mg par jour. Au bout de 10 jours de traitement, on constate une disparition complète des douleurs de decubitus. La T.A. est alors à $15\frac{1}{2}$ / 9. Il a continué le traitement à la même posologie et nous l'avons revu pour bilan le 12 juillet. Ses douleurs de decubitus n'avaient pas réapparu, mais il existe encore quelques douleurs d'effort réagissant bien à la trinitrine. Sa T.A. était à 16/10, son taux de prothrombine à 76 %, le Hanger à +, le Gros à 1,9.

Obs. n° 4 - MOR... Rémy 56 ans

Amené dans le service pour une douleur rétro-sternale constrictive, irradiant dans le bras gauche, survenue lors d'une visite d'usine. E.C.G. d'urgence normal. Il déclare avoir fait une crise semblable quinze jours auparavant et n'avoir pas consulté alors. Examen entièrement négatif, T.A. 11/7. Il sort sur sa demande avec trois comprimés de Nialamide à 25 mg. Revu au mois de juillet, puis au mois de septembre : il n'a plus présenté de crise, mais se plaint de mal dormir.

Obs. n° 5 - DUR... Alfred 53 ans

Ce malade a présenté une semaine avant son hospitalisation une violente douleur épigastrique avec éructations, ayant récidivé le 30 avril 1962, jour de son entrée. Sa T.A. est à 17/12, alors que cet homme nous déclare avoir habituellement 20 de tension. L'E.C.G. fait en urgence montre un infarctus postérieur typique. Il est traité par anticoagulants et repos strict au lit pendant un mois. Son dernier E.C.G. (28 mai 1962) montre une disparition de la lésion et persistance de la nécro-ischémie. Nous ajoutons à son traitement 4 comprimés de Nialamide à 25 mg et le malade rentre chez lui. Il a pu reprendre son travail (peintre au pistolet) le 15

octobre. Il n'a jamais plus souffert, sa T.A. était à $19 \frac{1}{2} / 11$, et l'on ne sait si son euphorie est due à l'effet de la drogue ou à la reprise de ses activités.

Obs. n° 6 - BOU... Auguste 79 ans

Il nous a été adressé dans le service le 16 mai 1962 pour mauvais état général. Il a une anémie (2 180 000 G.R.), des troubles digestifs et se plaint de douleurs précordiales depuis une dizaine d'années. Ses examens complémentaires montrent, outre l'anémie :

- radiologie digestive : gastrite et duodénite, diverticulose colique ;
- myélogramme : aspect de régénération sanguine ;
- E.C.G. : ischémie-lésion antéro-latérale ;
- bilan hépatique : prothrombine 63 % ; Hanger ++ ; Gros 1,2 .

Le traitement a constitué en transfusions itératives, en perfusions salées et glucosées, en vitaminothérapie ; nous y avons joint 4 comprimés de Nialamide 25 mg. Le patient a pu rentrer chez lui le 21 juin, en bon état général, ne souffrant que beaucoup plus rarement. Son dernier bilan hépatique du 19 juin montrait : prothrombine 71 % - Hanger ++ - Gros 1,2 .

Obs. n° 7 - OBL... Robert 44 ans

Il présente, depuis un an, des douleurs thoraciques "comme une plaque de fonte sur la poitrine", survenant à la marche. Il entre dans le service le 28 juin 1962. Nous apprenons que ses douleurs ne sont que très modérément calmées par la trinitrine. Son E.C.G. est normal. Sa radio pulmonaire est normale. L'examen clinique est normal. Sa glycémie est à $1,06 \text{ } \text{‰}$. Sa T.A. est à $15/7$. Nous le mettons à 6 comprimés de Nialamide 25 mg par jour. Aucune amélioration au bout de trois semaines. Le traitement est alors arrêté. Ce malade semble d'ailleurs être un faux cardiaque qu'aucun traitement n'a amélioré.

Obs. n° 8 - CAZ... Fernand 66 ans

Il entre dans le service le 4 juin 1962 pour douleurs angineuses de plus en plus fréquentes, avec, récemment, tendance syncopale. A l'E.C.G., on trouve

une surcharge ventriculaire gauche, un décalage du segment S-T en précordiales gauches.

Transaminases SGOT : 15 unités ;

SGPT : 10 unités ;

V.S. : 6 - 17 ; Urée : 0,38 g ‰ ; T.A. 16/10 .

Il absorbe 6 comprimés de Nialamide 25 mg par jour. Au bout de quinze jours, disparition complète des douleurs et véritable transformation de ses aptitudes physiques. On note à sa sortie du service une T.A. à 15/10, et le patient continue son traitement à 4 comprimés par jour. Nous l'avons revu début septembre en bon état général, ayant pu reprendre son métier d'électricien.

Obs. n° 9 - DOR... Sylvain 78 ans

Il entre dans le service le 10 juin 1962, pour douleurs thoraciques, et mauvais état général. Dès le lendemain, survient un hocquet important. A l'examen, on se trouve devant un sujet dénutri. A l'auscultation cardiaque, on trouve un souffle systolique au 2ème espace intercostal droit. La T.A. est à 21/10. L'examen thoracique radiologique révèle une grosse aorte déroulée, coiffant la masse cardiaque, sans rupture du parallélisme des bords aortiques. L'E.C.G. montre des signes de surcharge ventriculaire gauche. Le B.W. est négatif. L'urée à 0,39 g pour mille. On institue un traitement par digitaline, perfusions, et 100 mg de Nialamide par jour. Une amélioration certaine est obtenue à partir du 20 juillet. La T.A. est à 19/11. L'oppression thoracique est calmée, les nuits sont meilleures. A sa demande, le patient regagne son domicile le 22 août. Il est décédé le 2 octobre, sans qu'on ait eu d'autres renseignements.

Obs. n° 10 - NOC... Edmond 77 ans

Il est admis dans le service le 14 juin 1962, pour crises dyspnéiques d'origine indéterminée, au nombre de deux à trois par semaine. A l'interrogatoire, on apprend qu'elles sont accompagnées d'une gêne thoracique. A l'E.C.G. on trouve un infarctus postérieur ancien : Q₃-QVf. T diphasique en V₄, négatif en V₅ et V₆. La tension est à 17/9. Ces crises disparaissent après absorption de trinitrine. On donne 150 mg de Nialamide, en trois prises quotidiennes. Ce traitement ne donne

aucun résultat au bout de 20 jours, si ce n'est une constipation opiniâtre.

Obs. n° 11 - THE... François 71 ans

Présente des douleurs angineuses depuis trois ans. Accuse des douleurs de decubitus depuis 15 jours, raison de son hospitalisation le 22 juin 1962. A l'E.C.G. T inversé de V_2 à V_4 ; T.A. 16/10. Nous le mettons d'emblée à 6 comprimés de Nialamide 25 mg par jour. Au bout d'une semaine, disparition complète des douleurs nocturnes ; il garde cependant ses douleurs à l'effort, qui sont par ailleurs bien calmées par la trinitrine. Nous l'avons revu le 13 septembre dans le même état. Son médecin traitant lui avait diminué la dose à 4 comprimés par jour, un mois avant. Sa T.A. était à 16/9.

CONCLUSIONS

Nous avons utilisé la Nialamide chez plusieurs patients hospitalisés dans le service de Médecine générale Hommes de l'Hôpital d'Orléans. Ils présentaient tous des douleurs précordiales, soit motif de leur hospitalisation, soit associées à d'autres troubles.

A une dose variant de 75 à 150 mg par jour, pendant 3 à 6 mois, nous avons obtenu, sur 11 cas :

- 5 bons résultats. Nous entendons par là : malades ne souffrant plus, ne prenant pas d'autre thérapeutique pour leurs douleurs coronariennes : obs. n^{os} 1, 2, 4, 5, et 8.

- 4 résultats moyens, c'est-à-dire les cas où le nombre de crises a diminué. Chez ces patients, ce sont toujours les douleurs nocturnes qui ont le plus bénéficié du traitement (Obs. n^{os} 3, 6, 9, 11) .

- 2 échecs : obs. n^{os} 7 et 10.

La tension artérielle n'a pas été influencée par la drogue de façon significative.

Il n'y a jamais eu modification de l'E.C.G.

Les épreuves hépatiques n'ont subi aucun changement pendant l'administration du produit.

II

LA NIALAMIDE DANS LES DOULEURS ISCHEMIQUES DES MEMBRES INFERIEURS

Obs. n° 1 - OUD... Basile 62 ans

Hospitalisé le 14 juillet 1962, pour claudication intermittente. Le périmètre de marche est de 200 mètres environ, puis survient une douleur intense dans le mollet gauche. Ce malade présente, en outre, des douleurs nocturnes (vers 4 heures du matin), très violentes. L'examen neurologique est normal, ses artères fémorales battent bien. Les oscillations sont nettement diminuées dans la jambe gauche. L'artériographie révèle une altération pariétale du tiers inférieur de sa fémorale superficielle et une mauvaise circulation des loges musculaires de sa jambe.

Son urée est à 0,16 g/l . La glycémie à 1,06 g %₀₀ , sa V.S. à 6-23, sa T.A. à 14/7.

Il est mis au traitement anticoagulant et à 3 comprimés de Nialamide à 100mg par jour. Au bout d'une semaine, les douleurs nocturnes sont très diminuées. La T.A. est à 12 1/2/7. On réduit alors la dose à 200 mg par jour. Au 12ème jour, le patient arrive à marcher près de 600 mètres. Il ne souffre plus du tout la nuit. Sa T.A. est à 13/7. Il sort du service le 14 août avec 150 mg de Nialamide par jour.

Revu début octobre, il se déclare très satisfait. Sa T.A. est à 14 1/2/8 .

Obs. n° 2 - TRI... François 66 ans

Il est hospitalisé le 26 avril 1962 pour douleurs dans les jambes à la marche et plaie atone sur le dos du pied droit. Il se plaint d'intenses douleurs nocturnes provoquant l'insomnie. Ce patient accuse des douleurs mal systématisées dans

les deux pieds au bout de 300 mètres de marche. A l'examen, le pied droit est plus froid. Il n'y a pas de battements artériels perceptibles au-dessous des deux creux poplités, les oscillations sont pratiquement nulles. L'urée est à 0,35 g ‰, la T.A. est à 18/11. On donne 200 mg de Nialamide par jour. Dès le cinquième jour, les douleurs nocturnes s'amendent. Il sort du service au bout de trois semaines, sans aucune amélioration à la marche mais avec un état général bien meilleur, dû au sommeil retrouvé.

Obs. n° 3 - LEM... Eugène 73 ans

Nous l'avons reçu dans le service le 7 août 1962 pour artérite diabétique du membre inférieur droit et douleurs nocturnes intolérables. A l'examen, il existe une petite plaie escarifiée du 5ème orteil droit. L'artère pédieuse bat faiblement. La glycémie est à 2,04 g ‰, l'urée à 0,23 g ‰, la T.A. est à 20/11. Un traitement par sulfamides hypoglycémiants, et 200 mg de Nialamide est entrepris, auxquels on adjoint les trois premiers jours des infiltrations intra-artérielles de vasodilatateurs. Le 14 août, la glycémie est à 1,62 g ‰, le malade dort mieux et commence à marcher avec moins d'hésitation. Il quitte le service le 25 août, très amélioré en gardant une posologie de 100 mg de Nialamide par jour. Nous ne l'avons plus revu depuis.

Obs. n° 4 - VAL... René 74 ans

Hospitalisé le 21 avril 1962 pour claudication intermittente avec douleur de la cuisse droite au bout de 150 mètres de marche et survenue de douleurs nocturnes depuis une dizaine de jours. La glycémie est à 1,12 g ‰, l'urée à 0,28 g ‰, la T.A. à 19/10. Mis au traitement anticoagulant et à 200 mg de Nialamide par jour, les douleurs nocturnes s'effacent au huitième jour et une marche un peu plus longue est possible.

Il est sorti, le 11 mai, dans un état euphorique, avec une tension à 18/10. Là encore, nous n'avons plus eu de nouvelles de ce malade.

.....

CONCLUSION

Nos quatre malades ont été remarquablement améliorés pour leurs douleurs nocturnes, et ce, de façon spectaculaire.

La reprise du sommeil a été un gros facteur de l'amélioration de l'état général. L'augmentation du périmètre de marche a été surtout nette dans les observations n^{os} 1 et 3, beaucoup plus difficile à préciser dans les deux autres.

L'observation numéro 1 est intéressante du point de vue tension artérielle, vu la grosse dose initiale de Nialamide (300 mg) .

* * *

III

LA NIALAMIDE DANS LA MALADIE DE PARKINSON

Obs. n° 1 - DUR... Marie 61 ans

Cette malade présente un tremblement de l'hémi-corps gauche depuis deux ans, avec une prédominance au membre supérieur. Assez peu de rigidité, mais akinésie importante. Nous avons obtenu un résultat appréciable sur le tremblement avec une association de Génoscopolamine et d'Artane. Le 3 mars 1962, nous ajoutons à son traitement 6 comprimés de Nialamide à 25 mg. Un mois après, nous la revoyons à la consultation beaucoup moins akinétique, à tel point que cette patiente peut maintenant se peigner de la main gauche, ce qu'elle ne pouvait faire avant.

Obs. n° 2 - MAR... François 60 ans

Atteint depuis dix ans d'un Parkinson prédominant surtout à gauche, et l'obligeant à cesser son travail (coiffeur) depuis trois ans. Il a présenté, en 1922, une encéphalite épidémique. A l'examen, on note une T.A. à $17 \frac{1}{2} / 10$, une diminution de la force musculaire de l'hémi-corps gauche. Ses réflexes cutanés plantaires se font en flexion. Il est rigide, a un aspect figé, une parole bre-douillée. Les traitements suivis ont été nombreux, et le moral était assez bas. Le 23 mars 1962, on ajoute à son traitement (Kémadrine n° 3, Bécilan 250 mg, Disipal n° 2), 6 comprimés de Nialamide 25 mg. Au bout de 15 jours, une légère amélioration survient, portant surtout sur la parole, un peu sur la marche, et un état psychique beaucoup plus satisfaisant. Cet état persiste avec la même posologie jusqu'à maintenant.

Obs. n° 3 - LEG... Germain 56 ans

Entré dans le service de Neurologie le 21 mai 1962 pour hémiparésie droite. En dehors de cette atteinte de la force musculaire, l'examen clinique révèle un signe discret de la roue dentée. Pas de trouble des réflexes, mais des douleurs irradiées dans le bras droit sont alléguées. La radiographie du rachis montre des malformations nombreuses, à type de blocs vertébraux soudés. Envoyé dans le service du Professeur GARCIN, il revient avec le diagnostic de Maladie de Parkinson d'origine artério-scléreuse. Mis au traitement Artane n° 3 et Nialamide 25 mg n° 6, l'état se transforme rapidement en une dizaine de jours : la bradypsychie s'améliore, les douleurs du bras ont complètement rétrocedé, la marche est plus confortable. Mais son bras droit est devenu complètement impotent.

Obs. n° 4 - SUP... Germaine 63 ans

Cette dame a débuté une maladie de Parkinson en 1947, à la suite du décès accidentel de son mari. Elle se fait suivre depuis à la consultation, améliorée avec Diparcol n° 2, Kémadrine n° 1 et Génoscopolamine n° 4 ; elle reste cependant bradypsychique, assez akinétique et présente une hypersalivation. Le 27 avril 1962, on ajoute 150 mg de Nialamide à son traitement. Au bout de trois semaines, elle devient un peu plus active, fait plus facilement son ménage. L'action est beaucoup plus nette sur la bradypsychie, mais il n'y a aucun effet sur la salivation. A noter une constipation réagissant bien à une médication à base de Tamarin.

Obs. n° 5 - BAI... Georgette 62 ans

Cette patiente a présenté, en juin 1956, un zona du membre supérieur droit. Trois mois plus tard, s'est installé un tremblement de type parkinsonien à ce membre, avec douleurs et impotence fonctionnelle. Le traitement suivi (Kémadrine n° 3) améliore le tremblement, la kinésithérapie diminue l'impotence. En novembre 1961, reprise des douleurs et d'une akinésie certaine, non modifiée par le traitement. Le 7 janvier 1962, la Nialamide est essayée seule à la dose de 200 mg. A la fin du mois, les douleurs ont complètement disparu, et les mouvements du bras ont plus d'amplitude.

La posologie est alors diminuée à 100 mg, car là encore, une action constipante était alléguée par la malade.

Obs. n° 6 - MAR... André 57 ans

Atteint d'une maladie de Parkinson depuis 1950, soigné par Artane n° 2. C'est un patient assez indocile, qui va de médecins en guérisseurs (et vice versa), et vient se montrer de temps en temps à la consultation de Neurologie. Le 21 mars 1962, il se présente à nous avec une rigidité importante, tremblotant, hypersalivant et présentant de temps à autre des crises oculogyres. On lui donne 3 granules de Génoscopolamine, 2 comprimés à 100 mg de Nialamide, et on le convoque pour le 4 mai. Il a bien suivi son traitement et l'on note une diminution du tremblement et une diminution de la rigidité (petit balancement des bras à la marche). Aucune action sur les crises oculogyres et la salivation. Nous l'avons laissé à ce traitement et l'avons convoqué pour le mois de juillet où, sans surprise, nous ne l'avons pas revu.

Obs. n° 7 - DUT... Albertine 72 ans

Suivie à la consultation depuis 1958, pour petit syndrome parkinsonien : aspect un peu figé, peu de tremblement, perte du réflexe d'extension des jambes dans la bascule de la chaise, hypersalivation. L'adjonction de 150 mg de Nialamide à son traitement ne semble pas avoir changé quelque chose à son état, si ce n'est un accroissement de sa constipation.

CONCLUSION

Nous avons administré à des malades atteints de maladie de Parkinson, des doses de Nialamide variant entre 150 et 200 mg par jour. Ce sont tous des patients suivis à la consultation de neurologie de l'hôpital. Un cas, l'observation n° 7, n'a vu aucune régression d'aucun de ses troubles. L'akinésie a été efficacement influencée chez quatre patients (observations n^{os} 1, 4, 5, 6). Il semble que le produit ait une action marquée sur la bradypsychie de ces malades, et contribue à leur assurer une meilleure tolérance à leurs troubles. Notons, de plus, que nous n'avons jamais observé une diminution de la salivation chez les sialorrhéiques.

IV

LA NIALAMIDE DANS LES DOULEURS DES CANCEREUX

Obs. n° 1 - BIO... Marguerite 52 ans

Hospitalisée le 16 juin 1962 pour algies dorso-lombaires diffuses.

T.A. 19/11. Des examens radiologiques du squelette montrent : une ostéoporose du crâne, du fémur gauche, de la colonne lombo-sacrée ; un écrasement du corps de D₇ ; la V.S. est à 52-91, il existe une albuminurie massive ; l'électrophorèse indique un pic des gamma-globulines, et le myélogramme révèle 40 % de cellules plasmocytaires. On porte le diagnostic de maladie de Kahler. La patiente est mise en coquille plâtrée ; les douleurs, bien que diminuées, restent vives, entraînant l'insomnie et un état psychique déplorable. Le 12 août, on lui donne 200 mg de Nialamide par jour. Dès la fin août, les douleurs deviennent beaucoup plus supportables, le sommeil revient, le moral est meilleur. Elle est décédée à la fin du mois d'octobre, sans avoir trop souffert.

Obs. n° 2 - VER... Auguste 59 ans

Admis à l'hôpital le 15 août 1962 pour pyrexie à 39° depuis trois semaines, douleur costale gauche s'exacerbant à la pression des 4ème et 5ème côtes. Albuminurie massive, V.S. à 62-110, pic des gamma-globulines et 50 % d'éléments plasmocytaires dans le myélogramme, entraînent le diagnostic de maladie de Kahler. Les radiographies montrent des lacunes osseuses crâniennes et fémorales gauches, une ostéoporose de tout le gril costal. On entreprend alors un traitement de radiothérapie et de 200 mg de Nialamide. Dès la mi-septembre, le patient est très amélioré, jouant aux cartes avec les autres malades, dormant bien. Cet état se maintient jusqu'à présent.

Obs. n° 3 - KOR... Victor 73 ans

Hospitalisé le 24 septembre 1962 pour fracture de côte spontanée et douleurs dans le rachis dorso-lombaire. On découvre dès l'entrée une albuminurie très importante. La V.S. est à 147-150. La radio du crâne montre des lacunes osseuses à l'emporte pièce, celle du thorax révèle une fracture de la 7ème côte droite, qui est ostéoporotique, celle du rachis montre une ostéoporose dorso-lombaire. Le myélogramme montre 60 % de plasmocytes. C'est encore une maladie de Kahler. Le traitement consiste en téléradiothérapie auquel on ajoute deux comprimés à 100 mg de Nialamide. Dès le 10 octobre, on constate une régression très nette des douleurs et le retour à un meilleur sommeil. Cet état persiste jusqu'à maintenant.

Obs. n° 4 - CHA... Lucienne 59 ans

Hospitalisée le 17 août 1962 pour altération de l'état général et douleurs lombaires irradiant dans le membre inférieur droit. L'examen montre un signe de Lassègue à droite. Il existe une anémie à 2 960 000 G.R., sans modification de la formule ; la V.S. est à 16-32. Les examens radiographiques mettent en évidence une ostéo-condensation de D_{10} - D_{11} - D_{12} et L_3 . Son origine est probablement métastatique, bien que tous les examens mis en oeuvre pour retrouver le cancer initial soient restés infructueux. La radiothérapie pratiquée à cette malade est rapidement mal supportée. Les douleurs deviennent très pénibles la nuit et le jour. Le 21 septembre, on donne à la malade 200 mg quotidiens de Nialamide, associés à des injection I.V. d'Endoxan. Dès la mi-octobre, les douleurs surtout nocturnes régressent et l'amélioration psychique de la malade est remarquable, reprenant goût à la lecture ainsi qu'à des travaux de couture.

Obs. n° 5 - MAR... Henri 59 ans

Envoyé dans le service le 28 août 1962, porteur d'un adéno-carcinome pleural gauche, et d'une sténose de la bronche lobaire inférieure gauche. L'inspiration bronchique n'a pas ramené de cellules anormales. Ce patient se plaint de douleurs thoraciques lancinantes, l'empêchant de dormir la nuit. Son moral est très bas. On entreprend un traitement de radiothérapie, et on essaie de calmer ses douleurs par des injections d'opiacés et des comprimés de Palfium. Le 15 septembre, on débute

un traitement à 300 mg de Nialamide par jour; dès la fin septembre une amélioration se fait sentir, surtout au point de vue psychique : le malade lit son journal, se promène dans les couloirs. Vers le 10 octobre, il ne prend plus que 3 comprimés de Palfium et n'a qu'une seule injection de morphine le soir ; depuis le début du mois de novembre, il ne prend plus du tout de Palfium et ne souffre pas.

Obs. n° 6 - COU... Léon 68 ans

Il a été opéré d'un cancer de la prostate en 1960; depuis, il a toujours suivi un traitement folliculinique. Au début de mars 1962, s'installe une paralégie. Les examens radiologiques mettent en évidence des métastases au bassin, à la colonne lombaire et au poumon. Ce patient souffre horriblement malgré tous les traitements antalgiques mis en oeuvre : radiothérapie, opiacés, 300 mg de Nialamide. Il est décédé fin septembre.

Obs. n° 7 - CRE... Jean 51 ans

Entré à l'hôpital le 20 juillet 1961, porteur d'un énorme cancer de l'hémiface gauche, soigné par antimitotiques et radiothérapie. Sort du service le 2 décembre 1961 avec une guérison apparente. Revient le 19 mars 1962 pour reprise du processus malin avec douleurs atroces. Mis à 300 mg de Nialamide par jour, associée aux opiacés. A partir de la mi-avril, le patient arrive à dormir un peu la nuit. Le 28 avril, on arrête la Nialamide. Dès le 29, le malade ne peut plus dormir, et passe la nuit à somnoler. Le 3 mai on reprend la Nialamide à la même dose, et le sommeil réapparaît vers le 10 du mois. Mais les douleurs du jour ne sont absolument pas calmées, et le patient décède le 22 août 1962.

CONCLUSION

Nous avons eu l'occasion de soigner trois maladies de Kalher. L'action sur les douleurs de ces malades a été très nette en une dizaine de jours. Sur tout ces malades, ce sont surtout les douleurs nocturnes qui ont été le plus améliorées. L'observation n° 7 est, à ce point de vue, démonstrative. Le très beau résultat obtenu sur M. MAR...(Obs.n°5) est malheureusement isolé. Là encore, il semble que les malades supportent mieux leur mal et qu'un certain tonus mental leur a permis de mieux accepter l'hospitalisation.

LA NIALAMIDE EN PSYCHIATRIE AMBULATOIRE

Obs. n° 1 - TRE... Marcel 65 ans

Ce malade a subi, en 1952, une arthrodèse lombo-sacrée pour spondylolisthésis. Depuis, il garde un syndrome de la queue de cheval, troubles sphinctériens et douleur anale. Le patient est arrivé à s'accommoder de ses troubles sphinctériens, mais les douleurs sont insupportables et occasionnent un syndrome dépressif : idées noires, dégoût de la vie. Un traitement à 200 mg de Nialamide est commencé le 3 avril. Le 15 mai, les douleurs sont moins pénibles, et M. TRE... a meilleur moral. Le 27 juin, il déclare dormir mieux, et trouve ses douleurs "moins agaçantes". Ce malade, revu tous les mois, est toujours dans le même état.

Obs. n° 2 - ROU... Fernand 66 ans

Suivi à la consultation de neurologie depuis le 28 mai 1960. Il est sujet à des sensations vertigineuses, de la faiblesse dans les jambes, des angoisses viscérales difficiles à préciser. Son moral est assez bas : "Je me dis que je ferais mieux de crever". L'examen clinique, et les examens complémentaires sont normaux. Le 12 mars 1962, on commence un traitement à 150 mg de Nialamide par jour. Il revient le 20 mars, car il ne peut plus dormir. On ajoute alors 5 cg de phénobarbital le soir. Nous le revoyons le 11 juin. Il dort mieux, a moins de vertiges, mais son moral est toujours aussi mauvais. Le 21 août : amélioration ; s'habille mieux, s'intéresse à l'actualité, refait un peu de bricolage, est plus drôle : "J'ai toujours mon Vostok dans la tête !" .

Obs. n° 3 - MUN... Suzanne 60 ans

Est connue à la consultation de l'hôpital depuis le 23 mars 1961. Elle a l'impression d'être débordée, de se sentir malade, sans que l'on arrive à lui faire préciser en quoi cela consiste. Elle a déjà fait un épisode identique en 1940, et plusieurs petits états dépressifs depuis. Son examen clinique et humoral ne montre rien de particulier. Le 5 avril 1962, on lui donne 100 mg de Nialamide par jour, en quatre prises ; le 28 mai, elle se sent mieux, mais se plaint de constipation. Nous prescrivons en plus des mucilages. Le 3 juillet, elle est beaucoup plus euphorique, suit bien son traitement et ne souffre plus de coprostase. Nous ne l'avons plus revue depuis.

Obs. n° 4 - MOU... Marie 50 ans

Vient depuis deux ans dans le service pour insomnies, sensation vertigineuse, perte de mémoire et céphalées. Cette malade emploie un langage imagé : "C'est comme si les veines se durcissaient dans le cou et que quelque chose ronge dans ma tête". Elle a déjà été internée en 1953 et 1957, soignée par sismothérapie. A 20 ans, elle a eu une syphilis bien soignée, semble-t-il. Le 12 février 1962, elle commence un traitement à 200 mg de Nialamide. Le 19 mars : aucune amélioration ; elle a de nombreuses sensations cénesthopathiques, l'impression de ne plus pouvoir tourner la tête. Le 24 avril, on arrête son traitement, à la joie de la malade qui dit ne pouvoir supporter les produits chimiques.

Obs. n° 5 - LEF... Louise 65 ans

Après une contrariété, survenue le 12 novembre 1960 (discussion avec sa belle-fille), Mme LEF... est venue consulter pour insomnie, peur de devenir folle, et phobie d'impulsion (peur de faire mal à son fils). Dans ses antécédents, on relève un épisode identique, à l'âge de trente-cinq ans, lors de l'internement de sa soeur. Les différents examens sont normaux. Cette dame vient nous consulter fidèlement tous les mois, pour nous entretenir de ses céphalées, de ses oppressions vespérales et de ses problèmes familiaux. Le 27 mars, nous lui donnons 200 mg de Nialamide. Il semble y avoir une légère amélioration dans l'habitus de la malade, le 26 mai, malgré les dénégations de la patiente, qui s' imagine que la diminution

de ses oppressions nocturnes est en corrélation avec les phases de la lune.

Obs. n° 6 - MIG... Charles 46 ans

Ce malade présente, depuis l'âge de 25 ans, des crises comitiales généralisées, bien stabilisées avec un comprimé d'Orténal et 15 cg de phénobarbital. Mais ce traitement diminue les facultés intellectuelles de M. MIG..., qui est directeur d'une grosse entreprise. Toute tentative de réduction du traitement ramène l'apparition des crises. A l'E.E.G., il existe des anomalies lentes à l'hyperpnée. Le 5 mai 1962, on ajoute à son traitement anticomitial 3 comprimés de Nialamide 25 mg . Vu le 10 juin, le patient est beaucoup plus alerte, se sent "un autre homme", et travaille avec un esprit plus vif. Il garde depuis la même posologie et se trouve satisfait du traitement.

Obs. n° 7 - HUM... André 59 ans

C'est un habitué de la consultation, qu'il fréquente régulièrement depuis novembre 1959. Il a toujours eu des petits éléments psychasthéniques : méticulosité, souci de perfection... Cependant, depuis sa captivité en 1941, ses troubles s'aggravent progressivement : il réalise maintenant un tableau clinique dominé par l'asthénie et expliqué avec un luxe inouï de détails : "Je ne supporte aucun bruit, même le grésillement du beefsteak qui cuit". "Parfois, je sens que les cartilages de mes jambes sont trop durs"... M. HUM... a déjà eu plusieurs traitements qui ont donné des résultats divers et généralement passagers. Le 15 février 1962, on prescrit un traitement de 200 mg de Nialamide par jour. Le 17 mai, on note une légère amélioration : "Je ne sens plus ma fente dans le cerveau". Il semble supporter un peu mieux la conversation et le bruit. Il lit un peu le journal, "mais pas des choses qui font réfléchir". Cependant, "ces comprimés me font la tête hérissante" (sic). Il garde néanmoins la même posologie. Il juge ainsi l'effet du traitement : "L'année dernière, je ne pouvais pas manger de cerises, le dénoyautage dans ma bouche déclenchait un 'cloc' dans la tête. Cette année, ça va".

Obs. n° 8 - BLA... Marie-Louise 68 ans

Elle est suivie depuis novembre 1960, pour affaiblissement intellectuel pro-

gressif : se perd dans la rue, s'embrouille dans ses comptes. Le moral de cette patiente est assez bas car elle garde un certain esprit critique et se rend compte de son état. C'est une hypertendue à 22/11. L'examen clinique, son fond d'oeil, son E.E.G. sont normaux. Urée 0,19 g/l ; cholestérol 2,55 g/l.

Nous la mettons, le 2 mars 1962, à 200 mg de Nialamide. Le 4 avril, elle parle un peu plus vite, compte mieux sa monnaie et peut faire son marché. Cet état persiste depuis, et la patiente se déclare enchantée, ce qui est peut-être beaucoup dire car elle est encore assez brady-psychique. Sa tension le 11 juin est à 20/11.

Obs. n° 9 - DES... Madeleine 53 ans

Cette dame, atteinte de troubles hypochondriaques anciens est suivie à la consultation depuis juin 1958. Ses sujets de plaintes sont nombreux : "crispation intense de la nuque se ramifiant sur la tête" ; "mes yeux sont tirillés en arrière" ; "je sens mon foie qui tremble" ; sans compter des impressions d'engourdissement de membres, d'impression de congestion cérébrale, de certitude d'avoir la langue chargée. Cela contraste avec un examen clinique et des examens paracliniques normaux. On essaie un traitement à 300 mg de Nialamide par jour, le 14 mars 1962. La malade le cesse d'elle-même, se sentant toujours pareille et n'accepte qu'un traitement à base de tisanes qu'elle se dose toute seule.

Obs. n° 10 - CHA... Christiane 34 ans

Le début de ses troubles remonte à novembre 1960, où une de ses voisines est décédée d'une tumeur cérébrale. Depuis, elle pense avoir la même chose et a toujours mal quelque part : serrement du bras gauche, fourmillements divers, insomnie, brûlure de la gorge... c'est un tableau d'anxiété axée sur la cancérophobie. Comme de juste, tous les examens pratiqués sont normaux. Le 17 avril 1962, elle est mise à deux comprimés de Nialamide, 100 mg par jour. Le 21 mai, elle ne ressent aucune amélioration et se plaint de cauchemars. On déplace le comprimé du soir au repas de midi. Le 26 juin, elle se plaint de fatigabilité, de "frissonnements dans la tête". Le traitement est alors arrêté sans qu'il y ait d'amélioration pour cela, si ce n'est peut-être une diminution des cauchemars.

CONCLUSION

Nous avons administré la Nialamide à des patients suivis à la consultation de Neurologie, pour de petits troubles mentaux traités de façon ambulatoire.

Mis à part les cas d'hypocondrie, où l'action du produit s'est révélée complètement nulle, il semble que l'action psychotonique de la drogue ait permis une amélioration psychique à des patients qui n'avaient tiré aucun bénéfice des divers traitements antérieurs.

Une action très intéressante a été obtenue chez un épileptique dont l'adhérence psychique diminuait ses capacités de travail. L'administration de Nialamide ne nous a pas entraîné à changer les doses de son traitement anticomitial.

* * *

VI

LA NIALAMIDE DANS LES SEQUELLES DES TRAUMATISMES CRANIENS

Obs. n° 1 - KOT... Istvan 26 ans

A présenté, après un accident de motocyclette, le 4 octobre 1961, un coma de trois jours. A l'E.E.G., une surcharge d'ondes lentes occipitales droites, fait pratiquer une trépanation. Au sortir de son coma, on trouve une hypermétrie des membres du côté droit, avec une marche instable, steppant à droite. Le patient accuse, dans les suites, une céphalée diurne, frontale, sans horaire précis. Il existe en outre une bradypsychie et une perte de mémoire. Le 26 mars 1962, outre la rééducation motrice et 10 cg de barbituriques pour combattre l'insomnie, on prescrit 200 mg de Nialamide en deux prises, matin et midi. Le 28 mai, son état est bien amélioré ; les céphalées sont minimales et intermittentes, la faculté mnésique est bien meilleure. Par contre, les signes cérébelleux sont toujours importants. On baisse la dose de Nialamide à 4 fois 25 mg. Le 28 août, son état est très bon ; les troubles cérébelleux diminuent sous l'effet de la rééducation. Le malade reprend son travail à mi-temps. Le 16 novembre, il peut reprendre son travail à temps complet.

Obs. n° 2 - GOL... Bernard 19 ans

A présenté, le 8 janvier 1962, un traumatisme crânien sans perte de connaissance, sans lésion osseuse traumatique visible, à la suite d'un accident de la circulation. Le patient se plaignant de maux de tête mal localisés, d'insomnies, et

ayant une certaine lenteur d'idéation, on pratique, le 22 janvier, un E.E.G. qui montre une asymétrie du rythme de base avec quelques figures irritatives sur les régions postérieures droites. Un traitement barbiturique est alors institué. Un contrôle de l'E.E.G. est pratiqué le 6 avril. Le tracé est normal, mis à part une petite asymétrie du rythme de base. Cependant, M. GOL... présente encore un certain degré de viscosité mentale. On lui administre alors 100 mg de Nialamide le matin et 50 mg à midi. Le 10 mai, ce patient peut reprendre son travail normalement (il est ajusteur), et son état psychique est bien meilleur. Il prend alors 50 mg de Nialamide le matin, traitement qui a pu être arrêté le 12 octobre ; le patient ne ressent aucun trouble.

Obs. n° 3 - TRI... Didier 40 ans

Le 2 juin 1962, M. TRI... a été victime d'un accident du travail ; il nettoyait l'intérieur d'un château d'eau vide et a fait une chute ; il a eu ainsi un traumatisme crânien suivi d'une petite phase d'obnubilation (radio normale). Depuis cet accident, il se sent la tête lourde, se met à dormir après les repas, a des sensations vertigineuses. A l'examen, on est frappé par son ralentissement idéatoire. L'E.E.G. est normal, les examens labyrinthiques ne montrent rien de caractéristique. Le 21 juin, nous le mettons à 150 mg de Nialamide pro die. Le 21 septembre, son état est très amélioré, sauf les sensations vertigineuses. On ajoute au traitement deux demi-comprimés d'Agyrax. Le 23 octobre, il est très content de son traitement, veut reprendre son travail. On lui permet au sol, et on baisse la posologie du Nialamide à 100 mg le matin. Le 19 novembre, son état se maintient et on réduit la dose de Nialamide à 50 mg par jour.

Obs. n° 4 - DIG... Mazzarino 30 ans

Ce maçon a fait, le 8 février 1962, une chute de 4,50 mètres, suivie d'une perte de connaissance d'un quart d'heure ; les radios du crâne sont normales ; celles du rachis cervical montrent une fracture du corps de C₅. Son E.E.G. met en évidence des signes de souffrance cérébrale discrète. A la suite de cet accident, le patient présente une grande irritabilité, des sensations vertigineuses, céphalées et une insomnie importante. Le 22 avril, comme il n'y a aucune

amélioration, nous le mettons à 150 mg de Nialamide, posologie qu'il garde jusqu'au 19 septembre, sans que se manifeste une action particulière. Nous arrêtons alors cette drogue.

CONCLUSION

L'action de la Nialamide semble surtout nette dans la bradypsychie et les séquelles subjectives des traumatismes du crâne ; nous l'avons toujours associée à des barbituriques, car nous avons craint que l'action psychotonique du produit puisse favoriser l'insomnie dont se plaignent ces patients.

L'observation n° 4 est beaucoup plus complexe, et aucun traitement en dehors des barbituriques n'a semblé agir.

* * *

TOLERANCE GENERALE DE LA NIALAMIDE

Nous n'avons à signaler aucun accident grave chez tous les patients à qui nous avons administré la Nialamide à des doses allant jusqu'à 300 mg par jour.

- la tension artérielle n'a jamais accusé de variation importante ;

- nous avons noté une insomnie relative, survenant surtout chez les hommes, et qui a bien cédé à de petites doses de barbituriques. Par contre, à des malades souffrant la nuit, la drogue semble avoir été un facteur de reprise du sommeil ;

- la constipation a été notée de façon élective chez les femmes. Elle n'a jamais eu un caractère particulier, et a, en général, cédé à des produits banaux à base de tamarin et de cascara. L'arrêt de ces laxatifs a entraîné immédiatement une reprise de la constipation.

Dans l'ensemble, nous pouvons dire que nous avons toujours constaté une bonne tolérance du produit.

* * *

C O N C L U S I O N

Nous avons étudié les effets cliniques de la Nialamide dans différents services du Centre hospitalier régional d'Orléans.

De ces essais, nous pouvons conclure que la Nialamide, agissant par son activité anti-enzymatique vis-à-vis de la mono-amino-oxydase, possède une activité appréciable dans un certain nombre de manifestations morbides.

- Ce produit est bien supporté ; il ne provoque pas de variation importante de la tension artérielle chez les malades ; on peut toutefois noter une petite tendance à l'insomnie, et, principalement chez les femmes, une action constipante.

- Nous avons prescrit la Nialamide dans les douleurs précordiales d'origine coronarienne, où elle calme ces algies dans plus de la moitié des cas.

- Dans les syndromes douloureux ischémiques des membres inférieurs, elle permet le plus souvent aux patients de retrouver le sommeil en calmant les souffrances nocturnes ce qui, joint à son action psychotonique, est un bon facteur d'amélioration de l'état général.

- Dans la maladie de Parkinson, associée aux médications antiparkinsoniennes classiques, la Nialamide améliore dans une certaine mesure l'akinésie et agit surtout sur la bradypsychie.

- Nous avons administré la Nialamide dans les douleurs des cancéreux, où elle semble être un adjuvant non négligeable des autres thérapeutiques, car elle agit sur la dépression psychique due à la longue hospitalisation, et souvent sur la douleur elle-même.

- Nous avons enfin étudié son action psychotonique sur des troubles mentaux traités de façon ambulatoire. La Nialamide a procuré une certaine amélioration objective et subjective. Dans les séquelles psychiques des traumatisés du crâne, nous avons souvent obtenu une bonne régression des troubles.

En résumé, par sa grande maniabilité et sa bonne tolérance, la NIALAMIDE semble une drogue qui peut être utilement prescrite pour son action antalgique et psychotonique.

*
* *

Vu, le Président de Thèse :

Pr. L. de GENNES

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. L. BINET

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- FINGER K.F. - Fed. Proc. 1960, 19, 273 .
- HEROLD M. - CAHN J. - Revue agressologie, 1961, 6, 679.
- MOUQUIN M. - MILOVANOVICH.J.B. - Presse Médicale 1962, 70, 24, 1180 .
- POMMATAU E. - REVILLARD J.P. - GIGNOUX M. - Lyon Médical 1962, n° 16, 3.
- ROWE R.P. - Dis. Nerv. Syst. 1959, 20, n° 8, pt 2, supp. 509.
- SCHNEIDER J.A. et coll. - J. Soc. Cien. Med. Lisboa 1959, 123, supp.nov.43.
- SCHULLER E. - Vie Médicale 1961, 42, supp. juin, 73.
- ZBINDEN G. - RANDALL L.O. - MOE R.A. - Dis. Nerv. Syst. 1960, 21, 2, 92.
- Symposium International sur la Nialamide, Lisbonne, 1959.
- Symposium International de Lucerne, 1961 .

